

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE 922

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, Denis MEZARD

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Né le 10 Octobre 1933, à PARIS

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'OSTEOPETROSE ESSENTIELLE
OU MALADIE D'ALBERS-SCHONBERG

Président : Monsieur Jean BERNARD (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir - Delavigne

PARIS - VI^e

1960

2

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1960

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre, Denis MEZARD

Né le 10 octobre 1933 à Paris

Interne des Hôpitaux de la Région
de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'OSTEOPETROSE ESSENTIELLE
OU MALADIE D'ALBERS-SCHONBERG

-:-

Président : Monsieur Jean BERNARD (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1960.

162



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN	Léon BINET
	Membre de l'Institut
ASSEESSEUR	Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu	
gicales (Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
(Broussais	GENNES (L. de)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	N...
obstétricales (Tarnier	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

MM.

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t.pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t.pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSE (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) m.conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) n.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
	(BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)

MM.

Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R) (DUPONT (V)
	(DEROBERT (L)pr.s.ch. (HADENGUE (A)
Médecine légale	(FOURNIER (E) (GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F) (GRANJON (A) (HERVET (E) (LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P) (MUSSET (R) (ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P) (SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R) (RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C)pr.s.ch. (CHABAUD (A) (BARCAT (J) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J) (CHATELIN (C.L.) (DUBOST (Ch) (DUBOST (Cl) (FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F) (GERMAIN (A) (LAURENCE (G)agr.pers (LORTAT-JACOB (J.L) (LOYGUE (J) (MERCADIER (PERROTIN (J) (ROBERT (H) (THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J) (CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L) (LOEPER (J) (MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(PLAS (F) (RICHET (G) (AUSSANNAIRE (M) (BOUR (H) (BOUVIER (J) (BOUVRAIN (Y) (BRICAIRE (H) (BRISAUD (H) (BROCARD (H) (BUGE (A) (CASTAIGNE (P) m.conf. (CATINAT (J) (CONTAMIN (F) (COURY (C) (FREZAL (J) (HOUSSET (E) (LAROCHE (Cl) (LESOBRE (R) (MACREZ (C) (NICK (J) (PEQUIGNOT (H)m.conf. (ROYER (P) (WOLFROMM (R) (JOSEPH (R) (MANDE (R) (MOZZICONACCI (P) (POLONOVSKI (C) (ROSSIER (A) (LEVY (Melle J)pr.s.ch. (BOISSIER (J) (LECHAT (P) (PARROT (J)pr.s.ch. (DEJOURS (P) (GOUGEROT (L)m.conf. (KELLERSHON (KREIS (B) (PICHOT (P) (DUCHE (D) (DELBARRE (F) (CERNEA (P) (CHAPUT (Mme A)m.c.agr. (GRELLET (M) (CHASSAGNE (P) (LAMOTTE (M) (QUENU (L)
Pathologie médicale	
Pédiatrie-Puériculture	
Pharmacologie	
Physiologie	
Physique médicale	
Pneumo-ptisiologie	
Psychiatrie	
Psychiatrie infantile	
Rhumatologie	
Stomatologie	
Thérapeutique	
Urologie	

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S.de)
Clini-	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
que	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
chirg.	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
Clini-	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
que	(CONTE (M)	trique et pué-	
médi-	(DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
cale	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pe
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction	
de la Bibliothèque	M.le Dr HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
	LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

Qui a toujours été et reste
pour moi un exemple, bien
faible témoignage de ma
reconnaissance, de mon ad-
miration et de ma très
grande affection.

A tous les Miens,

A mes Amis.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Jean BERNARD,

Professeur de la Clinique de
Cancérologie Médicale et Sociale
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Officier de la Légion d'Honneur,

En témoignage de notre
respectueuse reconnais-
sance, de l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant
de présider cette thèse.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur DIRIART,

Médecin de l'Hôpital d'Argenteuil,

Qui nous a inspiré ce travail,
et n'a cessé de nous prodiguer ses bienveillants encouragements.

En témoignage de notre très
sincère reconnaissance et
de notre respectueux attachement.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Agrégé
Marcel AUSSANNAIRE,

Médecin de l'Hôpital Bicêtre,

En témoignage de ma très
grande reconnaissance
et de ma respectueuse
affection.

A Monsieur le Docteur J. BERTRAND

Médecin de l'Hôpital de Saint-Germain-
en-Laye,

En reconnaissance de l'en-
seignement qu'il m'a pro-
digué.

A Monsieur le Docteur J. POIJOL,

Qui m'a aidé dans ce
travail,

En témoignage de ma
reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Stage :

Monsieur le Professeur MONDOR,
Monsieur le Professeur BENARD,
Monsieur le Professeur BOULIN,
Monsieur le Docteur LANCE,

Externat :

Monsieur le Professeur LAURENCE,
Monsieur le Professeur LEMAIRE,
Monsieur le Professeur JÉAN BERNARD,
Monsieur le Professeur LAMY,
Monsieur le Professeur LENEGRE,
Monsieur le Docteur CELICE,

Internat de la Région de Paris :

Monsieur le Docteur ESCALIER,
Monsieur le Docteur DIRIART,
Monsieur le Docteur BERTRAND,

A mes autres Maîtres

Monsieur le Professeur Agrégé CATINAT,
Monsieur le Professeur Agrégé HOUSSET,
Monsieur le Professeur Agrégé LOEPER,
Monsieur le Professeur Agrégé PLAS,
Monsieur le Docteur LEJARD
Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'OSTEOPETROSE ESSENTIELLE
OU MALADIE D'ALBERS-SCHONBERG

- : -

INTRODUCTION

-:-

L'ostéopétrose essentielle peut être définie comme une affection génotypique du squelette, le plus souvent généralisée, ayant pour caractère essentiel une densification excessive du tissu osseux.

À propos d'un nouveau cas de cette maladie qui reste, bien que mieux connue, relativement rare, nous nous proposons de faire une étude d'ensemble des signes cliniques, radiologiques et biologiques. Nous nous attachons avant tout à préciser les signes particuliers de l'ostéopétrose du nourrisson, dont le tableau clinique et radiologique présente parfois des caractères différents de ceux des formes habituelles.

Enfin, à la suite de travaux récents de l'école suédoise, nous envisagerons les possibilités thérapeutiques nouvelles que semble comporter cette maladie, tout au moins dans certains cas précis.

-:-

HISTORIQUE

-:-

Albers-Schönberg présente le 5 février 1904, à la Faculté Médicale de Hambourg, une affection généralisée du squelette non décrite jusque-là et lui donne le nom de maladie des os marmoréens : il s'agissait d'un homme de quarante neuf ans présentant une fracture itérative du fémur. D'autres auteurs parlent ensuite de "morbus elurneus", soit maladie des os d'ivoire ; toutes ces définitions ne tenant compte que du tableau radiologique de l'affection.

Aussi, lorsque le tableau clinique et biologique de l'affection se précise et se complète, certains auteurs vont-ils chercher une dénomination plus générale en tenant compte de tous les éléments de la maladie. Reiche parle d'ostéosclérose avec anémie ; Lawrell et Walgreen disent : "osteosclerosis fragilis generalisata" ; Pirie parle d'os calcaires (chalky bones). Enfin en 1926, Karshner, le premier emploie le mot "d'ostéopétrose", universellement admis actuellement pour désigner la maladie, encore appelée maladie d'Albers-Schönberg.

Depuis cette date, de nombreux travaux ont été consacrés à cette maladie et il faut plus particulièrement citer les recherches :

- génétiques de Mc Peak (1936) - Harnapp (1937), Cocchi et, plus récemment Enell et Perhson,

- biologiques et anatomopathologiques de Zetterström (1957), et Sjölin (1959).

-:-

OBSERVATION

-:-

Nous nous proposons de rapporter un nouveau cas d'ostéopétrose essentielle maligne du nourrisson, que nous avons eu l'occasion d'observer dans le Service de notre Maître le Docteur Diriarth à l'Hôpital d'Argenteuil et que nous avons pu suivre pendant une période très prolongée.

L'enfant C... Jean-Claude, âgé de quinze jours, entre le 3 septembre 1959 dans le Service, où il est adressé pour une diarrhée abondante, accompagnée d'une fièvre à 38°3 et de signes de déshydratation.

- L'interrogatoire nous apprend que cet enfant est né le 17 août 1959, à terme, d'une grossesse normale. L'accouchement s'est déroulé sans incident ; l'enfant a crié tout de suite. Son poids de naissance était de 3,5 kg. Depuis la naissance, aucun incident notable n'est à signaler en dehors d'un régime (lait pasteurisé) conduit de façon incohérente.

- L'examen clinique pratiqué à l'entrée va montrer :

. l'existence d'une pâleur assez intense chez un enfant fatigué, fébrile, chez lequel on note une discrète exophtalmie bilatérale et symétrique,

. il existe des signes de déshydratation marqués (pli cutané), allant de pair avec une perte de poids (3,3 kg),

. il n'existe pas de signes méningés.
L'examen neurologique est normal. Le périmètre crânien est de 36 cm. La fontanelle antérieure est largement ouverte, déprimée,

. l'abdomen paraît légèrement météorisé, il existe une petite hernie ombilicale et la palpation permet de percevoir le bord inférieur du foie et le pôle inférieur de la rate qui débordent à peine le rebord costal,

. l'auscultation cardiaque et pulmonaire ne révèle aucun signe pathologique, la gorge est normale,

. il n'existe ni lésions cutanées, ni adénopathies.

- L'enfant est mis immédiatement à un régime anti-diarrhéique et à un traitement antibiotique (néomycine), qui enravent rapidement cet épisode intestinal. L'état général s'améliore ; l'enfant, apyrétique, reprend du poids.

- Des examens complémentaires ont été pratiqués d'emblée :

. coproculture : elle ne montre pas de germes pathogènes,

. examen ORL : les tympans sont normaux,

. hémogramme : 3800000 hématies,

Hb : 50 p.100

VG : 0,6

40500 leucocytes avec 21 polynucléaires neutrophiles, 3 éosinophiles, 1 basophile ; 54 lymphocytes, 5 moyens mononucléaires, 9 monocytes. On note en outre : 4 myélocytes, 3 plasmocytes, 8 érythroblastes et une anisocytose importante avec poikilocytose et polychromatophilie.

- L'existence de cette anémie hypochrome intense, avec leucocytose associée à une exophthalmie discrète font évoquer le diagnostic et pratiquer un examen radiologique qui va

apporter une certitude. En effet sur les clichés du squelette pratiqués à l'âge de trois semaines, on constate :

. sur tous les os longs une opacité intense diffuse et symétrique avec disparition du canal médullaire,

. au niveau du crâne une opacité très marquée des os de la base prédominant sur le rocher, le sphénoïde mais atteignant également le corps et l'écaille de l'occipital, le frontal. Il n'existe aucune opacité de la voûte.

. au niveau de la face, les maxillaires inférieur et surtout supérieur sont atteints, ainsi que les arcades sourcillières qui sont très opaques,

. au niveau du thorax, les côtes sont atteintes en totalité et présentent une extrémité élargie et floue,

. le rachis montre des lésions généralisées de toutes les vertèbres et du sacrum, apparaissant totalement opaques, sans altération de forme,

. enfin, toutes les pièces osseuses du bassin sont également touchées.

Au total, il existe une opacité diffuse, complète et symétrique de toutes les pièces du squelette (mais sans réactions périostiques), affirmant le diagnostic d'ostéopétrose essentielle du nourrisson.

- Nous avons pratiqué un bilan clinique et biologique à la recherche des autres signes de la maladie.

1) enquête génétique : le père, et la mère sont bien portants. Il existe trois frères âgés respectivement de 11 ans, 10 ans et 2 ans ; et trois soeurs âgées de 13 ans, 5 ans et 14 mois. Ils sont tous cliniquement bien portants, mais nous n'avons malheureuse-

ment pas pu pratiquer une enquête radiologique complète. Nous ne pouvons donc tenir que pour probable le caractère récessif de l'affection de notre nourrisson.

Il faut signaler en outre l'absence de toute intoxication chez la mère et l'enfant.

2) Recherche d'une atteinte neurologique :

- cliniquement il ne semblait exister aucune atteinte des paires crâniennes,
- à l'examen du fond d'oeil : papilles normales.

3) L'enquête biologique a montré :

- groupe sanguin : B Rh+
 - myélogramme : plusieurs tentatives ont abouti à des échecs. Une ponction tibiale a retiré une fois une goutte de sang grasse où l'on n'a retrouvé que deux myélocytes, quelques poly-nucléaires et érythroblastes,
 - dosage de bilirubine : totale, 13 mg
indirecte, traces
 - tests de Coombs direct et indirect : négatifs,
 - réticulocytose : 10 p.100,
 - résistance globulaire :
 - . sang total : début d'hémolyse : 5 g %/°°
hémolyse totale : 3 g %/°°
 - . sang déplasmatisé :
début d'hémolyse : 4,5 g %/°°
hémolyse totale : 3,5 g %/°°
 - temps de saignement et de coagulation : normaux.
- D'autres examens furent également pratiqués :
- réactions de Bordet-Wassermann, Kahn, Meinicke : négatives,
 - calcémie un peu abaissée : 78 mg
 - phosphorémie normale.

Il s'agit donc d'un cas typique d'ostéopétrose du nourrisson avec anémie et exophtalmie. Nous avons eu la chance de pouvoir suivre cet enfant jusqu'à l'âge de quatorze mois et

nous allons retracer brièvement les grandes lignes de l'évolution du développement psychomoteur, des signes nerveux, hématologiques et osseux.

- Signes généraux

Ils sont marqués, d'une part, par l'existence de rhinopharyngites et de rhinites très fréquentes ; d'autre part par le retard staturopondéral : pour un poids de naissance de 3,5 kg, l'enfant va peser 3,8 kg à trois mois, 3,9 kg à cinq mois, et à l'heure actuelle (14 mois) il pèse 7,2 kg pour une taille de 63 cm.

Il existe un retard psychomoteur important : à 14 mois, l'enfant ne se tient pas assis, la tête reste ballante et il existe une hypotonie importante.

Enfin, l'éruption dentaire a eu lieu à sept mois (incisive supérieure droite), et, à l'heure actuelle, il y a quatre incisives mais mal implantées et déformées.

- Les signes d'atteinte neurologique ont été recherchés soigneusement :

. l'enfant ne présente actuellement pas d'hydrocéphalie (périmètre crânien 42 cm pour un périmètre thoracique de 41,5 cm) ; l'exophtalmie bilatérale persiste, mais sans augmentation notable.

. par contre, il existe une atteinte de deux paires crâniennes : le VIII avec une hypoacousie progressive, et surtout une atteinte du II que les examens ophtalmologiques ont permis de suivre : à l'âge de quatre mois, on note des réflexes photo-moteurs d'amplitude diminuée à droite et à gauche, et au fond d'oeil des papilles grises à bords nets. A six mois ces signes vont s'accroître encore pour aboutir à l'âge de 10 mois à une atrophie optique avec excavation capillaire. Actuellement, à l'âge de quatorze mois,

existe une cécité complète.

. des examens complémentaires ont été pratiqués :

électro encéphalogramme : tracé normal,
l'encéphalographie gazeuse n'a montré aucune altération du système ventriculaire et pas d'atrophie corticale.

- L'atteinte du système hématopoïétique a été suivie régulièrement :

. par l'examen clinique qui a permis de suivre le développement progressif d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie, devenues rapidement volumineuses. A l'âge de quatorze mois cet enfant présente une rate mesurant 11 centimètres, descendant dans la fosse iliaque gauche, mobile, dure, à bord antérieur tranchant ; l'hépatomégalie est également très importante : le bord inférieur du foie, de consistance très ferme, est perçu à 7 cm en dessous du rebord costal, sur la ligne mamelonnaire. Enfin, nous avons noté à l'âge d'1 an, l'apparition d'adénopathies, fermes, mobiles, de siège cervical et axillaire. Une biopsie a été pratiquée montrant seulement des lésions banales : "structure normale de la zone corticale, fibrose assez prononcée des travées médullaires, en faveur d'une adénite chronique". (Docteur Isidor)

. par des hémogrammes répétés à intervalles réguliers : la leucocytose persiste, aux alentours de 25000, durant toute l'évolution, avec une formule leucocytaire qui ne changera guère par rapport à la première. L'anémie par contre, va s'aggraver rapidement, atteignant 1 580 000 à l'âge de 2 mois, obligeant à des transfusions répétées, qui sont pratiquées à la demande. Malgré ces traitements anti-anémiques, cette anémie, devenue normochrome, persistera entre 3 000 000 et 2 000 000 jusqu'à l'âge actuel.

Signalons enfin, qu'il n'y a jamais eu d'hémorragies viscérales ou cutanées ; le chiffre de plaquettes est actuellement de 140 000.

- L'évolution de l'atteinte osseuse a pu être également suivie très régulièrement.

Elle a été marquée par de nombreuses fractures, survenant chez cet enfant confiné au lit, dont la symptomatologie clinique était si pauvre qu'un certain nombre d'entre elles seraient passées inaperçues sans le secours de la radiologie :

. à 5 mois : fracture du péroné droit ; fracture bilatérale et symétrique de la palette humérale, détachant le massif épithrocléen, qui vont consolider en quelques mois avec des cals volumineux,

. à 8 mois : fracture transversale du tiers supérieur de la diaphyse fémorale droite, entraînant un cal exubérant.

Les clichés radiologiques, pris à intervalles réguliers, nous ont montré les modifications de structure :

. à quatre mois : apparition d'une gaine périostée particulièrement marquée au niveau des extrémités supérieures du fémur et de l'humérus, mais également décelable au niveau de la diaphyse de tous les os longs, se poursuivant au niveau des métaphyses qui ont un aspect clair, irrégulier. Cette atteinte se retrouve également au niveau d'un métacarpien et de l'aile iliaque, des omoplates, qui paraissent cerclées. Il n'y a aucune modification nouvelle au niveau du crâne et de la face.

. à l'âge de six mois : cette dysplasie périostale s'accroît, au niveau de tous les os, les cerclent entièrement ; les métaphyses ont un aspect boursoufflé, flou, irrégulier,

. à l'âge de dix mois : en dehors des signes périostés qui s'accroissent (la gaine périostée atteint 5 à 6 mm d'épaisseur à certains endroits); il faut noter l'apparition de l'opacité et de l'épaississement des os de la voûte,

. à onze mois : les signes périostés semblent identiques, par contre la déformation en massue des métaphyses s'exagère,

. à quatorze mois enfin, on constate l'existence des déformations typiques telles qu'elles peuvent être décrites chez l'adulte. Mais ce qui est très particulier ici (expliqué par la calcification encore insuffisante du néo-tissu osseux), c'est que l'on peut distinguer parfaitement, au centre, la pièce osseuse existant dès la naissance, totalement opaque (parfaitement superposable dans le cas du fémur ou du tibia par exemple, au fémur ou au tibia de nos premiers clichés). Ce "fantôme" osseux central est entouré d'une coque diaphysaire déjà beaucoup plus opaque que dans les mois précédents. Enfin, l'accroissement d'origine métaphysaire, parfaitement mesurable à partir de la pièce centrale, est formé de tissu osseux assez bien calcifié, mais où l'on distingue parfaitement des stries rubannées parallèles au grand axe et une strie transversale près de la métaphyse.

L'observation prolongée de cet enfant porteur d'une ostéopétrose essentielle maligne avec son tableau typique (fractures, anémie, opacité radiologique) nous a permis de surprendre l'accroissement osseux au cours de l'ostéopétrose et le mécanisme de ses déformations.

CLINIQUE

-:-

De nombreux signes cliniques peuvent attirer l'attention, mais c'est plus particulièrement l'association d'un certain nombre d'entre eux qui doit faire évoquer le diagnostic d'ostéopétrose, celui-ci ne pouvant être affirmé que sur les signes radiologiques. Nous étudierons donc successivement :

- les signes généraux,
- les signes osseux, au premier rang desquels, les fractures, souvent à type de fractures spontanées,
- les signes hématologiques, au premier rang desquels, l'anémie,
- les signes nerveux et plus particulièrement l'atteinte oculaire,
- enfin, les troubles du développement.

I - LES SIGNES GENERAUX

- sont souvent très intenses dans la forme maligne du nourrisson,
- on est très souvent en présence dès le premier examen d'un enfant pâle, apathique, au faciès morne ; il existe une hypotrophie plus ou moins importante, un retard psychomoteur sur lequel nous reviendrons;
- l'évolution est très souvent émaillée d'accidents infectieux, d'origine rhinopharyngée en particulier ; enfin, une courbe thermique désarticulée avec des clochers fébriles, sans aucune cause infectieuse decela-

lable est fréquemment notée.

II - LES SIGNES OSSEUX

- L'examen clinique permet parfois de noter:

- . des déformations des tibias et péronés incurvés, rappelant les déformations du rachitisme,

- . un élargissement des épiphyses qui peuvent paraître parfois irrégulières au palper, ceci étant plus particulièrement perceptible au niveau des extrémités inférieures des fémurs et supérieures des tibias,

- . le crâne a un aspect massif avec parfois saillie des bosses frontales ; il peut exister une augmentation du périmètre crânien en rapport avec une hydrocéphalie. Enfin dans la plupart des cas, il existe un retard de fermeture des fontanelles,

- . mentionnons enfin un signe qui peut attirer l'attention : l'extraordinaire dureté de l'os lors d'une tentative de ponction iliaque ou sternale. Cette dureté contraste avec la fréquence paradoxale des :

- . fractures spontanées :

celles-ci sont extrêmement fréquentes atteignant le plus fréquemment les os longs,

leur date d'apparition est très variable mais souvent précoce, durant les cinq premiers mois (Kraus Walter : 3 jours, Gertrude Nadalny : 4 mois) voire in utero (Harold Root signale l'existence de fractures multiples et anciennes chez une fillette de deux mois découvertes à l'occasion d'une fracture récente de l'humérus).

leur cause est souvent minime, voire inapparente, la fracture n'étant bien souvent dépistée que devant une déformation du membre et par les douleurs provoquées par les manipulations,

Leur siège, par ordre de fréquence : extrémité du fémur, au voisinage ou au niveau du petit trochanter, humérus dans son extrémité inférieure puis plus rares : fractures des deux os de la jambe, de l'avant-bras, des côtes.

Leur fréquence est très variable : dix-huit dans le cas d'Albers-Schönberg ; seize dans le cas de Kirsch. Signalons que l'existence de striations ou de clubbing n'a aucune action aggravante sur la fragilité osseuse (Bodart). Il faut enfin signaler qu'il s'agit le plus souvent de fractures sous-périostées dont la consolidation est en général facile au prix d'un cal volumineux.

- Mais c'est surtout la radiographie qui permet d'affirmer le diagnostic en montrant les aspects caractéristiques de l'ostéopétrose :

. dans la très grande majorité des cas décrits chez le nourrisson, dès les premiers clichés on se trouve en présence de signes évidents et généralisés, voire même in utero sur un cliché de femme enceinte (Jenkinson).

. les clichés seront pris avec des rayons ordinaires puis avec des rayons pénétrants, recherchant les détails de structure . Les caractères essentiels sont représentés par :

. l'opacité considérable des os, particulièrement évidente au niveau des os longs, entraînant la disparition complète de tous les détails de structure normalement présents. Cette opacité diffuse généralisée à tous ou presque tous les os du squelette du nourrisson, donnant la classique impression de "sous-exposition" aux rayons X (Lièvre), représente à elle seule le caractère radiologique essentiel.

. elle s'accompagne de la disparition complète du canal médullaire des os longs,

plus rarement visible sous une forme linéaire centrale continue ou discontinue.

. troisième caractère pratiquement toujours retrouvé : la symétrie parfaite des lésions,

. il faut cependant y ajouter d'autres signes plus inconstamment retrouvés :

1) la stratification des os se manifestant par l'apparition de bandes transversales étalées au niveau des métaphyses, correspond à des opacités linéaires. Ces bandes décrites par de très nombreux auteurs, sont connues depuis la découverte des premiers cas: Albers-Schönberg, Karshner, Ellis...

La répartition de ces stries sur les squelette montre leur fréquence particulière :

- au niveau de l'extrémité proximale du tibia, et à l'extrémité distale du fémur et du tibia,
- puis, par ordre de fréquence décroissante: extrémité proximale de l'humérus, extrémité proximale du péroné, métacarpiens et métatarsiens.

Au niveau des os plats a été également décrite une striation, en particulier au niveau de l'aile iliaque : striation en éventail ou au contraire curviligne, parallèle à la crête iliaque, beaucoup plus caractéristique. Quant aux stries longitudinales, perpendiculaires au cartilage, signalées dans un petit nombre de cas, elles ne semblent avoir aucune signification pathognomonique et peuvent se voir au niveau de l'os normal.

2) Nous y rattacherons enfin un certain nombre de signes radiologiques dont la date d'apparition est variable :

- l'élargissement des métaphyses aboutit à des déformations en massue ou en crosse de golf : clubbing des anglo-saxons (décrit pour

la première fois par Karshner). En effet au voisinage de la jonction métaphyso-diaphysaire, la diaphyse s'élargit progressivement et rapidement pour augmenter et pratiquement doubler de diamètre. Le clubbing est particulièrement net sur les extrémités distales des fémurs et des tibias, et également sur les extrémités humérales. Rappelons que c'est également à ce niveau que se voient les stries rubannées. Enfin, il paraît bien lié à la croissance enchondrale puisque la plus grande largeur de déformation se situe toujours au contact de la ligne épiphysaire.

- l'existence d'une gaine osseuse périphérique d'origine périostée : déjà notée par Mackure et Bradley, Nancy (42), Flieder et Clément (54), Fontan et Prévost (56), nous retrouvons cette formation extrêmement importante de tissu ostéoïde dans notre observation et dans la quasi-totalité des observations radiologiques d'ostéopétroses essentielles malignes du nourrisson que nous avons pu consulter.

Ces gaines claires péri-diaphysaires apparaissent très précocement (2ème - 3ème mois, parfois même plus tôt). Elles se poursuivent vers les métaphyses donnant des images en "choux fleurs", d'ossification irrégulière. Sur des radiographies successives ces images s'exagèrent, atteignant pratiquement tous les os dans exception, donnant ainsi une idée du mécanisme d'accroissement osseux dans l'ostéopétrose. Ce mécanisme d'ossification sous-périostée qui constitue probablement un des mécanismes de compensation hématopoïétique, permet en outre de comprendre l'origine du rétrécissement d'un certain nombre de trous de la base du crâne et en particulier du trou optique.

Il est intéressant en outre de reprendre l'étude radiologique du squelette dans ses différents segments pour relever les altéra-

tions les plus fréquentes au niveau de chaque pièce osseuse :

1) Crâne et face

- Crâne :

Ce sont avant tout des lésions de la base qui attirent l'attention. Elles sont d'ailleurs trois fois plus fréquentes que celles de la voute et dix fois plus fréquentes que celles de la face.

Chez le nourrisson, on constate, le plus souvent, le peu de développement, voire l'absence de pneumatisation du corps du sphénoïde qui apparaît extrêmement opaque. Les clinoides postérieures sont opaques et souvent épaissies, déformées en massue. La selle turcique apparaît le plus souvent normale.

D'autres os sont en règle également très touchés : la lame quadrilatère, le rocher (absence de pneumatisation des mastoïdes) l'écaille de l'occipital sont atteints de façon quasi constante. Des incidences spéciales peuvent montrer le rétrécissement des trous optiques.

- Voute :

Ses modifications sont moins constantes. Il peut exister une simple densification ou parfois un épaississement avec oblitération du diploe. Signalons l'existence dans un cas d'une striation en "poils de brosse" comparable à ce que l'on peut voir dans certaines anémies hémolytiques génotypiques.

- Face :

Absence de pneumatisation des sinus maxillaires, arcades soucillières nettement marquées, très opaques, donnant la classique image du "loup de carnaval". Signalons un fait particulier : l'atteinte du maxillaire inférieur est souvent moins marquée dans les premiers mois que celle du maxillaire supérieur.

- Dents :

Il existe une hypercalcification de l'émail des dents et des bourgeons dentaires, formant un liseré opaque cerclant une image centrale plus claire.

2) Os longs

C'est à leur niveau que se situe l'atteinte la plus caractéristique avec tous les signes précédemment décrits : les plus touchés sont le fémur et l'humérus. Nous signalerons quelques aspects plus particuliers au nourrisson:

- Outre la gaine osseuse périphérique d'origine périostée dont nous avons déjà parlé, il faut noter,

- . l'aspect souvent raccourci, renflé en massue à ses extrémités,

- . au niveau de la région diaphyso-épiphyssaire, des images pommelées de densité irrégulière, formant un halo autour du cartilage de conjugaison, rappelant les zones d'ossification irrégulière du rachitisme en voie de guérison,

- . parfois l'image décrite par Dierick : cônes opaques à base métaphysaire, se rejoignant au centre de la diaphyse par leur pointe,

- . noyaux épiphysaires : ils donnent très souvent une image de centre foncé homogène, entouré d'une coque moins opaque, floue, à contours irréguliers.

Dans la plupart des observations, il existe un retard d'apparition des points d'ossification, qui n'existe pas dans le cas que nous rapportons.

- Chez l'enfant et l'adulte peuvent exister des atteintes partielles des os longs : dans ces cas on note en général une atteinte plus marquée au niveau des métaphyses, particuliè-

rement les métaphyses les plus fertiles : extrémités distale du fémur, proximale de l'humérus et du tibia. On peut alors constater une atteinte presque élective d'une extrémité de l'os. Signalons enfin des observations exceptionnelles d'atteinte fragmentaire de certains os, donnant des images densifiées homogènes, unique ou multiple. Le diagnostic d'ostéopétrose n'est possible que par un examen radiologique complet du squelette.

3) Colonne vertébrale

- Chez le nourrisson l'atteinte est toujours massive, la vertèbre formant un bloc dense, complètement opaque de face et de profil. En outre il ne s'agit pas seulement d'une atteinte du corps vertébral, mais également de l'arc postérieur. Les apophyses transverses apparaissent souvent élargies, cerclées, sur les clichés de face.

- Chez l'enfant plus âgé peuvent se voir des aspects différents : l'opacité n'est pas totale mais peut toucher seulement les faces supérieures et inférieures des corps vertébraux, tendant à prouver que le début de l'affection a été plus tardif.

4) Carpe, tarse, métacarpe, métatarses et phalanges.

Ce n'est que chez le grand enfant que l'on rencontre l'atteinte des noyaux du carpe et du tarse donnant des images "d'os dans un os" ou des images d'anneaux qui ont la même signification que la striation métaphysaire des os longs ou l'atteinte en échelons des vertèbres permettant de suspecter la date de début du trouble osseux.

Au niveau des métacarpiens, métatarsiens, et phalanges, on note, chez le nourrisson, une opacité homogène faisant disparaître toute structure. Chez l'enfant ou l'adulte, l'o-

pacité est souvent partielle, atteignant plus particulièrement les régions juxta-épiphysaires, donnant parfois des images en sablier.

5) Os iliaque

Il est toujours touché chez le nourrisson: cette atteinte est en règle uniforme, homogène : au cours de l'évolution on verra apparaître des couches concentriques, parallèles à la crête iliaque.

Lorsque l'atteinte a débuté tardivement, on peut au contraire voir un centre clair, entouré de couches périphériques beaucoup plus opaques.

6) Côtes

Leur ossification commence au 2ème mois de la vie foetale et leur atteinte est pratiquement constante chez le nourrisson. Elles apparaissent opaques en leur centre, entourées, d'une gaine plus claire. Elles sont élargies dans leur ensemble et présentent un aspect flou, pommelé, irrégulier au niveau de leur extrémité, souvent renflée en massue.

III - SIGNES HEMATOLOGIQUES

- Cliniquement on est très souvent frappé par la pâleur de l'enfant témoin de l'anémie importante.

Dans la très grande majorité des cas, des ostéopétroses du nourrisson existent une hépatomégalie, et une splénomégalie, associées ou isolées. Enfin, il est très fréquent de noter au cours de l'évolution l'apparition d'une efflorescence de ganglions, dans la totalité des aires ganglionnaires. Beaucoup plus exceptionnellement ont pu être notés des signes hémorragiques : avant tout purpura pétiéchal en rapport avec une thrombocytopénie.

- Les examens biologiques vont nous permettre d'étudier successivement dans le détail

les différents éléments de l'atteinte hémato-poïétique.

L'Anémie

- Son intensité est un des grands facteurs de gravité de la maladie et peut-être la cause de l'accident terminal,

- Le degré de cette anémie est très variable, souvent inférieure à 3 000 000 dès le premier examen, mais peut varier au cours de l'évolution. Enfin, signalons déjà :

. qu'il n'y a pas de proportionnalité exacte entre l'intensité de l'anémie et celle de la sclérose osseuse,

. que la presque totalité des cas d'ostéopétrose découverts chez le nourrisson sont d'emblée associés à une anémie intense.

Les hémogrammes précisent son importance et sa nature :

- le plus souvent hypochrome avec une valeur globulaire abaissée à 50 ou 60 p.100, plus rarement normochrome,

- s'accompagne très souvent d'anisocytose, poïkilocytose et polychromatophilie,

- le taux des réticulocytes est variable suivant les auteurs, souvent très augmenté,

- le taux des érythroblastes circulants est élevé, en moyenne 15 à 20 p.100 du nombre des leucocytes,

- le nombre des leucocytes est en règle normal mais dans quelques cas on a pu noter des leucocytoses importantes, pouvant atteindre 50 000 leucocytes par mm^3 , sans cause infectieuse intercurrente décelable : le plus souvent, cette leucocytose comporte un pourcentage important de mononucléaires, essentiellement lymphocytes et accessoirement monocytes.

Il existe fréquemment dans le sang périphérique des formes jeunes, myélocytes et

metamyélocytes le plus souvent.

- le nombre des plaquettes est également le plus souvent normal. Mais dans quelques cas une thrombocytopénie importante a pu être notée, souvent associée à une splénomégalie volumineuse, et à l'origine de syndromes hémorragiques.

De très nombreuses observations comportent également une étude hématologique beaucoup plus poussée :

- la résistance globulaire est pratiquement toujours normale, sauf dans un cas rapporté par R. Clément,

- les taux de bilirubine directe et indirecte sont normaux,

- les études immunohématologiques sont dans la totalité des cas négatives,

- signalons enfin l'accélération de la vitesse de sédimentation fréquemment notée bien qu'aucune cause infectieuse ou inflammatoire ne soit décelée,

- nous terminerons enfin cette revue des signes hématologiques par l'étude de la durée de vie des hématies.

Cette étude menée par Sjöstrand puis Engfeldt a été reprise et poursuivie par Sjölin. Ce dernier, utilisant la technique décrite par Gray et Sterling de marquage des hématies par le chrome radioactif Cr^{51} , étudie successivement la durée de vie des hématies du sujet normal puis du sujet atteint d'ostéopétrose ; il étudie ensuite la survie des hématies d'un donneur sain injectées au malade et des hématies du malade injectées à l'homme normal adulte. Il constate que pour des "demi-durées" habituelles de vie de 27,5 jours chez le sujet normal, elles tombent à 9,5 jours pour les hématies du sujet malade.

Les durées des hématies des sujets sains injectées au malade sont d'environ 7,5 jours. Enfin, la durée de vie des hématies du sujet malade injectées au sujet sain est pratiquement normale (27 jours). Se basant sur ces résultats, Sjölin constate que cette anémie, avec réticulocytose, s'accompagne parfois de thrombocytopénie et de splénomégalie sans que l'on puisse mettre en évidence d'anticorps circulants, et pense que l'hypersplénisme est la cause de l'anémie hémolytique et de la thrombocytopénie. Cette hypothèse l'a amené à pratiquer dans quatre cas qu'il rapporte une splénectomie. Pratiquant alors une étude de survie des hématies, il constate que la durée de vie des hématies des donneurs sains injectées aux malades est redevenue normale dans trois cas sur quatre.

Cette étude relance donc avec des arguments précis l'hypothèse de l'origine hémolytique de l'anémie déjà soulevée par Frank en 1931, mais pose également le problème de l'érythropoïèse de suppléance.

Utilisant la technique décrite par Huff, Hennessy, Austin, Garcia, Roberts et Laurence d'injection intraveineuse de fer radioactif (Fe^{59}) pour étudier le métabolisme du fer, Sjölin constate un certain nombre de faits très particuliers :

- seulement 30 à 50 p.100 de la quantité de fer administrée est reprise par les hématies (au lieu de 75 à 90 p.100 chez un homme normal)
- la concentration de Fe radioactif disparaît beaucoup plus rapidement,
- la fixation de Fe radioactif sur la moelle osseuse, le foie et la rate, appréciée par des mesures externes permet de noter des divergences caractéristiques dans l'ostéopétrose par rapport à l'homme normal :

. on constate chez les sujets malades que la fixation la plus importante se trouve au niveau de la rate. Elle est un peu moins grande au niveau du foie et très basse au niveau de la moelle osseuse,

. alors que la fixation la plus importante chez le sujet normal se trouve au niveau de la moelle osseuse,

. en outre la radioactivité splénique et hépatique diminue beaucoup plus lentement chez les sujets malades,

. enfin le fer radioactif provenant de l'hémolyse des hématies n'est pas réutilisé aussi rapidement que normalement dans l'érythropoïèse. On peut donc penser que le fer de l'hémoglobine est probablement dirigé d'abord vers des dépôts de fer avec une réutilisation relativement lente. Le fait que l'on trouve une radioactivité qui persiste très longtemps dans le foie et la rate, et histologiquement des dépôts importants d'hémosidérine dans la rate tendraient à étayer cette hypothèse.

Les résultats doivent cependant être discutés : en effet, habituellement le taux de fixation du Fe^{59} est proportionnel au degré de l'érythropoïèse. Mais dans l'ostéopétrose il faut tenir compte de deux facteurs :

- d'une part le flux sanguin splénique est probablement plus important que normalement,

- d'autre part, il existe une hémolyse considérable au niveau de la rate.

Tout en tenant compte de ces deux facteurs, il paraît cependant possible d'admettre que le rôle du foie mais surtout de la rate est très important dans l'érythropoïèse de compensation de l'ostéopétrose. Ce fait expliquerait peut-être l'insuffisante correction de l'anémie dans certains cas après spléctomie.

IV - SIGNES NEUROLOGIQUES

Ils sont fréquemment associés aux autres signes, chez le nourrisson en particulier et peuvent être révélateurs. C'est le cas en particulier :

- de l'hydrocéphalie : parfois d'emblée évidente à l'inspection, souvent plus discrète révélée par la mensuration systématique du crâne. Elle est le témoignage d'une hypertension intra-cranienne dont le mécanisme est totalement inconnu.

- Nous en rapprocherons l'exophtalmie bilatérale précoce, souvent notée chez le nourrisson.

- Mais il faut insister surtout sur l'atteinte des paires craniennes :

- . la plus fréquente (50 p.100 des cas d'ostéopétrose du nourrisson) est sans conteste l'atteinte du II. C'est une atteinte mécanique par compression du nerf au niveau du trou optique, entraînant un rétrécissement du champ visuel avec baisse de l'acuité visuelle, puis, en quelques mois une cécité complète. Le fond d'oeil permet de suivre cette évolution, amenant à l'atrophie optique.

- . les autres atteintes sont moins fréquentes :

- atteinte du VIII avec surdité progressive comme dans le cas que nous rapportons,

- atteinte du VII, notée dans plusieurs cas (H. Enell, et Pehrson),

- également atteinte des oculomoteurs (III, VI. On trouve parfois un nystagmus (Flieder, Sjölin, Courby)

- enfin dans quelques cas plusieurs paires sont touchées en même temps : I, II, VII, VIII et IX dans le cas de Bonduelle. Kelley et Laubah signalent chez quatre malades d'une même fratrie l'existence chez chacun d'eux

d'une atteinte du VII et du VIII. De même pour d'autres cas où le caractère familial se trouve poussé aussi loin.

- Nous citerons enfin d'autres atteintes neurologiques, signalées au cours de l'évolution de certaines ostéopétroses :

- . pachyméningite hémorragique,
- . crises convulsives généralisées.

V - TROUBLES DU DEVELOPPEMENT

Ils sont rencontrés à des degrés divers dans la quasi-totalité des cas d'ostéopétrose du nourrisson.

Il s'agit avant tout d'un retard staturo-pondéral, avec une dénutrition souvent marquée.

L'examen permet souvent de noter un retard de fermeture des fontanelles, un retard d'apparition dentaire ; une déformation thoracique : thorax amaigri ou déprimé, contrastant avec un abdomen augmenté de volume où existent une hépatomégalie et une splénomégalie souvent considérables.

L'étude du développement psychomoteur montre très souvent un retard, dans les cas où il n'existe pas d'atteinte neurologique venant fausser l'examen.

On peut noter également une hypotonie musculaire importante dans quelques cas.

- Altérations dentaires :

Elles sont constantes chez l'enfant et l'adulte :

1) Il existe une participation des maxillaires au processus ostéopétrosique l'atteinte du maxillaire supérieur étant souvent plus massive.

2) Il existe également un retard de la dentition temporaire.

3) L'image radiologique des dents temporaires évoluées ainsi que celles des germes inclus dans les deux maxillaires, se résume en celle de l'émail : celui-ci, seul visible et hypercalcifié, contraste avec l'absence d'opacité de la dentine.

- Nous signalerons enfin l'existence de lésions maxillaires. Absentes chez le nourrisson, elles sont au contraire fréquentes chez l'adulte, parfois révélatrices et de pronostic redoutable, car l'antibiothérapie et les différents traitements chirurgicaux donnent peu de bons résultats sur ces ostéites à évolution traînante durant plusieurs années (Puaux).

VI - FORMES ASSOCIEES

Il nous a paru utile de grouper les divers syndromes ou malformations qui ont pu se trouver associés à l'ostéopétrose en raison de leur fréquence d'une part, et, d'autre part, de leur transmission héréditaire dans un grand nombre de cas.

- Spondylolyse

. elle est notée une fois isolée, atteignant la 5ème vertèbre lombaire, dans l'observation de Grepl,

. dans l'observation de Becker, la spondylolyse de L5 est notée chez trois membres d'une même fratrie, alors que la 4ème est indemne de toute tare héréditaire.

- Syndactylisme

. il est noté dans une observation où il atteint tous les membres d'une famille atteinte d'ostéopétrose.

- Dysostose cléido-crahiennne

. elle est notée dans six observations d'ostéopétrose et elle apporte avec elle tous ses signes morphologiques : aplasie

claviculaire, hypoplasie du massif facial, anomalies dentaires, malformations des phalangettes.

. son association avec l'ostéopétrose a fait soulever l'hypothèse d'une origine génétique commune. Il semble cependant bien s'agir d'entités différentes.

- Enfin, nous signalerons d'autres associations, signalées dans quelques observations :

- . coxa vara (5 obs. chez l'adulte)
- . coxa valga
- . albinisme

- Tout à fait à part, il faut citer :

1) l'association à l'ostéopétrose d'un ostéosarcome (Kerr) sans qu'il soit possible d'établir un rapport entre les deux affections,

2) l'association maladie de Hodgkin - maladie d'Albers-Schönberg, rencontrée trois fois dans la littérature. Elle a entraîné de nombreuses discussions et est à l'origine d'une hypothèse étio-pathogénique de la maladie sur laquelle nous reviendrons.

VII - SIGNES BIOLOGIQUES

Ils ont été très discutés et ont motivé de nombreux travaux, portant en particulier sur:

Le métabolisme phosphocalcique :

De très nombreuses études ont porté sur ce métabolisme avec des résultats assez divergents. Il nous semble que l'on peut admettre actuellement que :

- l'excrétion urinaire du calcium est en général dans les limites de la normale (Mc Cune et Bradley),

- le taux du calcium sanguin est en règle

également normal. Dans quelques cas on a pu noter des variations lors d'une période d'observation prolongée.

Tout à fait à part, Flood et Schultze relatent un cas isolé avec une calcémie très élevée et des calcifications dans le tissu musculaire,

- Le taux du phosphore sanguin est souvent à la limite inférieure de la normale (Pincus)

- Le taux des phosphatases alcalines est extrêmement variable selon les auteurs : 23 et 20 unités Bodansky dans deux cas de Pincus, normal dans la plupart des autres cas.

- Plus intéressant à noter : l'existence d'irrégularités et d'évasement des extrémités métaphysaires a suggéré à quelques auteurs l'hypothèse d'une prédisposition, chez l'enfant porteur d'ostéopétrose au rachitisme ; ce rachitisme étant d'ailleurs souvent résistant au traitement par la vitamine D. (Hassler et coll. ; Kramer et coll. ; Schachenmann). En outre Boehncke et coll. découvrent dans deux de leurs cas une aminoacidurie pathologique, posant un problème pathogénique difficile (trouble du métabolisme protidique ou processus rachitique ?)

Autres métabolismes explorés :

- le métabolisme de base
- la glycémie
- la cholestérolémie
- les dosages des lipides, des protides
- l'électrophorèse,
- les réactions de floculation n'ont jamais montré de fluctuations sortant des limites de la normale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- :-

Les données anatomopathologiques se sont multipliées ces dernières années et ont permis d'apporter quelques lueurs nouvelles sur la nature exacte des lésions d'ostéopétrose.

Nous étudierons successivement :

- les lésions osseuses,
- les organes hématopoïétiques.

I - OS

1) Macroscopiquement :

1 - sur le vivant : les biopsies qui ont pu être pratiquées très précocement (Clément) ont montré l'existence d'un périoste bleu foncé sous lequel existe un tissu mou compris entre périoste et corticale osseuse et qui correspond à ce manchon périosté sur lequel nous avons insisté parmi les signes radiologiques de la maladie. Sous ce tissu l'os est compact et l'on ne peut retrouver de canal médullaire.

2 - à l'autopsie :

- on est toujours frappé par l'aspect de l'os, classiquement comparé à de l'ivoire où de la pierre polie.

- habituellement, l'os est dense, lourd, dur, expliquant les difficultés engendrées par les tentatives de ponction sternale ou d'ostéosynthèse. Signalons deux cas où l'on a pu noter au contraire une consistance craquelée de l'os ("chalky bone" de Pirie, retrouvé par Kneal). Nous n'insisterons pas sur le

caractère cassant paradoxal; que nous avons déjà envisagé.

- sur une coupe longitudinale d'os long, on note les caractères les plus importants : le rétrécissement ou l'oblitération du canal médullaire au niveau de la diaphyse ; l'élargissement des métaphyses où l'on note la persistance de tissu spongieux.

- sur les os plats, de même, on ne peut distinguer corticale et spongieuse ; au niveau de la voûte, la diploe disparaît.

2) Histologiquement :

De très nombreuses descriptions ont été données parfois contradictoires, mais nous retiendrons d'abord les lésions essentielles typiques :

- absence de distinction entre compacte et spongieuse, celle-ci étant formée de travées épaisses et denses, ne laissant entre elles que de rares logettes où se trouvent quelques fragments de moelle fibrograisseuse.

- le caractère remanié des canaux haversiens dans les zones périphériques de la diaphyse ; parfois même l'aspect est plexiforme, anarchique, donnant une impression d'os primitif.

- l'abondance en certaines régions de substance fondamentale ostéoïde.

- les vaisseaux sont peu nombreux.

Nous insisterons plus particulièrement sur certains points :

- 1 - l'existence de foyers d'hématopoïèse sous-périostés, au niveau de plages d'os néoformé, contenant de larges espaces médullaires (Schachermann, Sandal).

- 2 - Au niveau des cartilages, certains auteurs ont pu noter dans la zone de calcification, la présence de cellules soufflées, disposées en travées irrégulières, à noyau

pycnotique. Les capillaires sanguins s'étendent bien jusqu'à cette zone, mais la destruction de la substance et des cellules cartilagineuses est anormale : il existe en effet des bandes de tissu cartilagineux qui forment des îlots, au sein de la zone d'ossification ; ultérieurement on a constaté l'apparition de tissu ostéoïde au niveau de la substance fondamentale.

3) Au total, il existe une résorption anormale de la substance cartilagineuse fondamentale et de l'os néoformé et un trouble du "remodelage" secondaire de l'os périostique et enchondral.

Nous envisagerons enfin le problème que posent les cellules du tissu osseux : en effet, les avis sont complètement divergents :

- l'os marmoréen renferme surtout des ostéoblastes (Nadolny, Lanterburg, et Schulz; Kneal et Santee)

- au contraire Kraus et Walter notent essentiellement la présence d'ostéoclastes

- certains auteurs ont noté la rareté des ostéoblastes et ostéoclastes (Gligton)

À l'heure actuelle cependant la grande majorité des auteurs admet qu'il existe une apposition ostéoblastique normale, une diminution du nombre des ostéoclastes et peut-être même des ostéocytes.

4) B. Engfeldt, A. Engstrom et R. Zetterstrom apportent des notions nouvelles sur la structure osseuse : utilisant le matériel anatomique provenant de deux enfants ostéopétrosiques, de cinq mois et trois ans, comparée à des coupes témoins d'enfants du même âge, ils pratiquent une étude par microradiographie, diffraction aux rayons X, et lumière polarisée, permettant d'étudier respectivement la distribution des sels minéraux dans le tissu osseux, la structure de ces

sels, enfin, l'orientation des fibres collagènes.

Ils constatent :

1 - que la structure des sels minéraux du tissu calcifié ne diffère guère de ceux d'un tissu osseux normal,

2 - la distribution des sels minéraux est complètement perturbée, très différente de celle de l'os normal,

3 - la disposition de la trame collagène est complètement bouleversée : il n'existe plus aucun arrangement régulier des bandes de fibres collagènes du système de Havers (pseudo Croix de Malte en lumière polarisée) ; mais au contraire des travées irrégulières en nombre très variable suivant les points examinés, et sans aucune tendance à s'orienter dans un système quelconque. Il semble s'agir là de l'explication de la fragilité paradoxale de cet os massif.

Au total, cette étude permet peut-être de penser qu'il existe à l'origine de la maladie une anomalie fonctionnelle des ostéocytes.

5) Analyse chimique de l'os

- aucun élément chimique anormal n'a jamais été retrouvé,

- l'analyse structurale par les rayons X montre de l'hydroxyapatite normale,

- la composition de l'os au point de vue chimique a paru normale (Dupont). Cependant quelques cas ont montré des anomalies :

. la proportion de cendres est plus élevée que normalement (Clifton)

. le rapport phosphate tricalcique / carbonate de chaux est abaissé.

En fait, aucune anomalie très nette n'a pu être notée de façon constante.

II - ORGANES HEMATOPOIETIQUES

Pratiquement toujours atteints dans la forme maligne du nourrisson : hépatomégalie, splénomégalie, adénomégalies apparaissent durant l'évolution, faisant partie du tableau clinique.

Histologiquement on a pu constater, par ponction ou à l'autopsie :

- Dans la rate : des foyers de réaction myéloïde, disséminés dans tout le tissu splénique, respectant en règle les corpuscules de Malpighi,

- Le foie présente également des foyers de réaction myéloïde,

- Les ganglions présentent des lésions de type variable :

- . bien souvent les altérations se résument à peu de choses : fibrose, plus ou moins prononcée des travées médullaires, alors que la corticale est normale comme dans l'observation que nous présentons,

- . dans d'autres cas, on peut noter l'existence de foyers de réaction myéloïde disséminés,

- . dans trois observations, ont été notées des lésions incontestables de maladie de Hodgkin, Heischer et Stein, les premiers, l'ont noté chez un sujet de 41 ans ; puis Nancy chez un enfant de 17 mois qui présentait en outre un prurit et une leucocytose à 32 000, et des adénopathies dont la biopsie montrait (Professeur de Grailly) : "une fibrose avec hyperplasie et métaplasie du système réticulo-endothélial de type hodgkinien avec bouleversement de l'architecture ganglionnaire et éosinophilie locale".

Enfin, R. Clément, chez un enfant de 5 mois, présentant en dehors d'une ostéopétrose mali-

gne, des adnomégalias très volumineuses, note des aspects histologiques en faveur d'une réticulose maligne : "présence de grandes cellules réticulaires, à noyau hypercoloré, volumineuses, de forme allongée, mais sans caractère Sternbergoïde, avec une sclérose disséquante et mutilante, et un granulome polymorphe où prédominent les éosinophiles" (Docteur Duperrat). Tous ces éléments devant à juste titre être considérés comme très évocateurs d'une maladie de Hodgkin, l'existence de ces trois cas pose un problème : s'agit-il d'une simple coïncidence (bien peu probable, étant donné la fréquence respective des deux affections, en particulier chez le nourrisson), ou existe-t-il un rapport entre les deux affections. Cette deuxième hypothèse a été la plus souvent retenue, admettant que la maladie d'Albers-Schönberg était liée à une atteinte du substrat mésenchymateux primitif ostéomédullaire, ce qui permettait de relier entre elles l'atteinte osseuse, l'hyperplasie réticulaire et l'anémie. Mais l'origine des signes hématologiques est remise en cause par les travaux récents de l'école suédoise (prouvant sa nature essentiellement hémolytique) jetant ainsi un doute sur cette hypothèse pathogénique séduisante.

III - AUTRES LESIONS TISSULAIRES

- Adénome parathyroïdien à cellules claires, noté par Pehu, Policart et Dufont.
- Calcifications tendineuses ou viscérales, exceptionnelles, sans caractères anatomo-pathologiques bien particuliers.
- Dents : les coupes par usure ont mis en évidence des anomalies de minéralisation de l'émail alors que la dentine a une structure normale (Clément).

ETIOLOGIE

-:-

Deux cent cinquante cas environ de la maladie ont été publiés en tenant compte aussi bien des formes latentes découvertes par hasard que des formes malignes du nourrisson, dont le total des observations publiées approche cinquante.

I - L'étiologie pose des problèmes difficiles et nous étudierons successivement tous les éléments mis en cause.

- Pehu, Policart et Dufourt constatent l'existence d'un adénome parathyroïdien chez un enfant par ailleurs porteur d'une ostéopétrose. Ils émettent à ce moment l'hypothèse d'une origine parathyroïdienne de la maladie osseuse, en fait infirmée depuis par toutes les recherches biologiques pratiquées (Kramer et Halpert)

- La syphilis, longtemps invoquée, n'est retrouvée que trois fois sur les 250 observations mondiales et peut être éliminée d'autant plus que tous les traitements entrepris n'ont jamais donné de résultats.

- L'origine thyroïdienne a été soulevée par Jeune et ses collaborateurs en raison de la découverte chez un malade de signes osseux d'ostéopétrose et d'un myxoedème. Là encore, les recherches poursuivies depuis n'ont amené aucune confirmation.

II - Les facteurs génétiques :

- Il semble y avoir une très discrète prédominance pour un sexe : on dénombre neuf filles pour onze garçons

- Il n'y a pas de facteur racial, contrairement à ce que l'on pensait il y a quelques années où les seules observations publiées concernaient des sujets d'Europe et des pays Anglo-Saxons. Mais récemment, quelques cas ont été publiés en Egypte (El-Gholim et col.) et en Inde (Ghosal) : six cas chez des sujets de race noire (Kerr, Lewley et Lawlah; Seigman et Kilby ; 3 cas chez des Algériens, Musulmans (Sarrouy et Portier).

- La consanguinité joue un rôle beaucoup plus important : on la retrouve dans 25 p. 100 des formes essentielles malignes du nourrisson.

- Enfin le caractère génétique est noté dans presque 50 p.100 des cas. Il peut se marquer seulement par l'atteinte de plusieurs membres d'une même famille, mais également par une distribution symétrique de l'atteinte osseuse pour chaque membre de la famille. Enfin, une autre tare, associée à l'ostéopétrose peut également être transmise. Becker cite une observation où le frère et les deux soeurs présentent, outre une ostéopétrose, une spondylolyse de L5, avec spondylololsthesis, alors que l'autre frère est indemne.

- Il semble donc à l'heure actuelle que la base génétique de la maladie est admise par tous : en 1936, Mac Peak et Nussey avaient décrit deux formes : une forme bénigne à transmission dominante et une forme grave à caractère récessif chez le nourrisson. Harnapp a voulu scinder la forme grave en deux cas : une forme à évolution maligne avec anémie qui serait l'apanage du nourrisson ; et une forme sévère sans anémie. Bonduelle s'élève au contraire contre la multiplication des formes cliniques et considère qu'il ne s'agit là que des différents modes évolutifs de la même maladie.

En 1944, Schinz a proposé une classification de l'ostéopétrose en la plaçant sur des bases génétiques et a pu décrire quatre types de gravité croissante :

1) forme à hérédité dominante avec uniquement des images radiologiques d'ostéopétrose, à évolution favorable, de bon pronostic.

2) forme à hérédité dominante, initialement bénigne, mais pouvant ultérieurement avoir une évolution maligne avec anémie importante.

3) forme à hérédité récessive mais à évolution favorable et bon pronostic.

4) enfin, forme à hérédité récessive avec évolution très rapidement maligne et pronostic très sévère. Les formes du nourrisson relèvent dans la plupart des cas de ce quatrième type.

Certains auteurs ont pu dresser des filiations dans ces formes du type 4, tendant à prouver qu'il s'agit d'un caractère récessif simple : nous citerons l'étude remarquable d'Enell et Pehrson, portant sur trois enfants chez lesquels le diagnostic d'ostéopétrose a été porté précocement : 2, 4, et 15 mois : l'enquête a montré que les mères des enfants sont cousines, le même degré de parenté existant entre les pères. En outre, l'enquête génétique qui porte sur sept générations montre que les familles étaient parentes au milieu du 18ème siècle.

D'autres travaux semblent aboutir à des conclusions identiques : Haulart étudie deux familles suisses, dans chacune desquelles existent trois cas d'ostéopétrose de type récessif.

Il nous semble donc logique de conclure que l'ostéopétrose est une maladie liée à des altérations mésenchymateuses d'origine génétique.

PATHOGENIE

-:-

Pour essayer d'ordonner les différentes notions tendant à expliquer la formation de l'ostéopétrose, il nous semble utile de faire un bref rappel de l'ostéogénèse de l'enfant :

- Au cours de l'élaboration de l'os enchondral, le cartilage dans un premier temps se calcifie, puis dans un deuxième temps est érodé par les ostéoclastes, aboutissant à la formation de tissu spongieux dont les trabécules vont s'ossifier sous l'action des ostéoblastes. Par ce processus va naître le tissu spongieux des os courts, des épiphyses et des métaphyses des os longs.

- Le processus ostéoclastique va être à l'origine de la formation de la cavité médullaire, par résorption des couches les plus anciennes de la spongieuse. Ce processus ostéoclastique participe également au modelage permanent de l'os : en effet au fur et à mesure que se produit l'allongement par prolifération du cartilage, les couches proximales de celui-ci sont résorbées, sous la zone de calcification provisoire.

- Enfin, il faut signaler que ce processus ostéoclastique entre en jeu également au cours de la formation des os d'origine membraneuse et périostée : l'accroissement cortical par apposition périostée s'accompagne d'une résorption interne, entraînant l'accroissement et le remodelage de la cavité médullaire.

I - Or, que se passe-t-il dans l'ostéopétrose ?

De multiples théories ont vu le jour, mais, à vrai dire, aucune ne donne d'explication complète sur la nature même du processus ostéopétrosique.

- Pour un grand nombre d'auteurs, le trouble initial était un vice du métabolisme du Ca (Dupont, Laurell, Walgreen, Parenti). Les preuves sur lesquelles reposaient cette théorie étaient multiples:

- . augmentation du taux de la calcémie,
- . fréquence de l'hypercalciurie,
- . calcifications de tissus périarticulaires ou tendineux,
- . voire même lithiase rénale (Pehu, Pollicard et Dufourt).

Cette surcharge sanguine calcique exagérée avait des causes variables :

hyperfonctionnement parathyroïdien pour
Dupont,
troubles endocriniens non définis pour
Cortes Llado

En fait, ces premières théories sont totalement abandonnées à l'heure actuelle.

- Disjkstra soulève le premier l'hypothèse d'un trouble de la résorption osseuse.

Pour lui les modifications osseuses de l'ostéopétrose sont liées à un ralentissement de la résorption de la substance fondamentale du cartilage et du tissu osseux.

- A l'heure actuelle, l'opinion classique qui prévaut est celle de la déficience des processus ostéoclastiques.

Dans l'ostéopétrose congénitale maligne, le processus pathologique débute dans la vie intra-utérine (Dierick) dès l'apparition dans le squelette cartilagineux des ébauches pri-

maires de calcification, c'est à dire vers le deuxième mois. La formation de cônes d'os compact plongeant de la métaphyse dans la diaphyse et le "clubbing" des extrémités des os longs sont les témoins de la naissance et du développement du trouble de l'ostéogénèse au niveau de la spongieuse. On conçoit que le développement de l'ossification pathologique in utero aboutisse à la formation d'os compact et sans cavité médullaire.

Enfin l'étude des formes débutantes qu'ont pu réaliser quelques auteurs apporte des renseignements sur la façon dont commence et évolue l'ostéopétrose :

- la première lésion notée est l'apparition d'une bande opaque aux rayons X, transversale et siégeant juste en dessous du cartilage de conjugaison.

Au cours de la croissance ces bandes s'élargissent progressivement aboutissant ainsi à l'opacification de la diaphyse, parfois complétée par une hyperostose sous-périostée. Ce processus ostéopétrosique semble cependant comporter une évolution par poussées, ce qui expliquerait facilement un certain nombre de signes radiologiques jusqu'alors difficiles à interpréter : l'alternance des bandes opaques et claires au niveau des métaphyses des os longs, les images cerclées au niveau des vertèbres, des ailes iliaques en particulier.

Au total, si les études anatomopathologiques de ces dernières années ont amené de nouveaux progrès dans la connaissance du mécanisme de formation de l'os de la maladie d'Albers-Schönberg, la nature intime de ce vice de formation nous échappe encore.

II - Pathogénie des autres éléments cliniques de la maladie

Les théories purement mécaniques ont eu la

faveur des premiers auteurs : elles permettaient d'expliquer parfaitement un certain nombre de faits :

1) L'atrophie optique liée à la compression progressive du II au niveau du trou optique ainsi que l'ont montré des clichés radiographiques, par incidences spéciales.

2) On peut en rapprocher également l'atteinte beaucoup plus inconstante d'autres nerfs craniens : VIII en particulier, VII.

3) L'hydrocéphalie pose des problèmes déjà beaucoup plus complexes : la théorie classique d'une perturbation de la circulation du LCR, liée au rétrécissement des trous de la base du crâne étant à vrai dire peu satisfaisante.

De même cette théorie mécanique explique mal l'atteinte d'autres nerfs craniens et en particulier des oculomoteurs.

4) Mais le problème le plus discuté est sans aucun doute celui de la pathogénie de l'anémie :

- la théorie purement mécanique est restée pratiquement la seule jusqu'à ces dernières années : l'anémie était liée à l'étouffement des foyers hématopoïétiques médullaires par le processus de condensation osseuse et il existait un certain nombre de mécanismes compensateurs : hématopoïèse extra-médullaire hépatique et splénique en particulier, voire sous-périostée dans certains cas.

- mais un certain nombre de faits viennent troubler cette conception limpide : en effet certaines ostéopétroses généralisées ne s'accompagnent pas d'anémie (Mauvoisin et Cady) et inversement il existe des anémies très sévères dans des formes extrêmement localisées d'ostéopétroses (P. Denys et M. Thibault).

Il semble donc nécessaire de chercher une explication autre que mécanique. Nous éliminerons cependant l'hypothèse assez paradoxale de certains auteurs qui inversent l'opinion classique : l'anémie serait le trouble primitif et les manifestations osseuses secondaires, semblables à celles que l'on peut voir dans certaines hémopathies par exemple. Cette hypothèse nous paraît aussi peu suffisante que la première aussi serions-nous beaucoup plus tentés par l'hypothèse émise pour la première fois par Karshner puis par Pines et Lederer et reprise par R. Clément.

"Une même altération du mésenchyme primitif serait cause de la dystrophie osseuse, de l'anémie et de l'hyperplasie réticulaire et expliquerait l'absence d'effet de tous les traitements sur l'évolution de la maladie".

Cette dernière hypothèse, bien que n'éclairant guère le processus intime a pour elle le mérite de relier entre eux les différents éléments de la maladie d'Albers-Schönberg mais ne repose sur aucun fait précis.

Enfin, les travaux de l'école suédoise ont eu le mérite d'éclairer le problème de la pathogénie de l'anémie : l'origine hémolytique, reposant sur une expérimentation très poussée nous semble devoir être retenue de façon définitive.

En conclusion si nous n'avons guère avancé dans la connaissance de la nature intime du processus de l'ostéopétrose un certain nombre de signes cliniques de la maladie ont cependant reçu une explication satisfaisante.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

-:-

L'ostéopétrose maligne du nourrisson conserve un pronostic redoutable : près des deux tiers des formes du nourrisson se terminent par la mort dans un délai d'un an.

Cliniquement l'évolution est avant tout marquée par : l'importance de l'anémie qui va obliger à des transfusions répétées ; l'atteinte oculaire conduisant à la cécité ; la fréquence des fractures ; enfin, un dernier facteur va intervenir : l'existence d'infections, particulièrement rhinopharyngées et respiratoires, qui aggravent considérablement le pronostic.

Au total, le diagnostic d'ostéopétrose maligne du nourrisson comporte un pronostic très sombre, toute l'évolution tournant autour de l'anémie et des surinfections. Et, même dans les cas où la survenue plus tardive de l'affection, ou son évolution moins rapide permet des survies plus prolongées, le pronostic fonctionnel reste lourdement grevé par les atteintes neurologiques.

Le pronostic peut-il être d'emblée porté devant un cas d'ostéopétrose ? C'est là le problème le plus difficile et malgré l'enquête étiologique, la distinction entre ostéopétrose maligne récessive et ostéopétrose bénigne dominante nous paraît trop tranchée. En effet il existe des formes de type dominant qui deviennent secondairement et tardivement malignes (cas princeps d'Albers-Schönberg) ce qui semble justifier pleinement la

classification de Schinz et Cocchi en quatre groupes.

Cette classification a pourtant pour corollaire l'impossibilité de porter un pronostic ferme de bénignité   distance.

-:-

DIAGNOSTIC

-:-

I - Le diagnostic de la maladie d'Albers-Schönberg repose sur la constatation d'une densification radiologique du squelette qui présente également des anomalies structurales et morphologiques. Il s'agit donc avant tout d'un diagnostic radiologique.

Ces signes radiologiques sont associés dans la forme du nourrisson à un certain nombre de signes cliniques qui doivent attirer l'attention : fractures, le plus souvent spontanées ; anémie ; atteinte neurologique. Enfin le caractère héréditaire de la maladie doit toujours être recherché.

II - Le diagnostic différentiel peut se poser tant chez l'enfant que chez l'adulte avec un grand nombre d'affections ostéosclérosantes localisées et surtout généralisées et avec les ostéopathies striées :

1) Nous éliminerons d'emblée un certain nombre d'affections qu'il est habituel de discuter dans le cadre des signes cliniques :

- la maladie de Löbstein ou ostéopsathyrose qui se révèle également volontiers par des fractures spontanées, mais dans laquelle l'étude radiologique montre des os graciles, exagérément perméables aux rayons X avec une corticale amincie.

- le rachitisme peut également être discuté cliniquement et nous avons vu les rapports que peuvent entretenir rachitisme et ostéopétrose.

- la syphilis osseuse congénitale donne un tableau pseudoparalytique et parfois des fractures spontanées. Radiologiquement existent une image de densification périostée (périostite ossifiante et stratifiante syphilitique) et des lésions fracturaires limitées à la zone juxta-épiphysaires. Enfin les examens sérologiques lèvent un doute éventuel.

- le myxoedème enfin peut donner des images de condensation osseuse, localisée au crâne et à la face (Royer et Megevand) ou généralisée (Jeune et Béraud), mais toujours associées à d'autres signes d'hypothyroïdie et surtout régressives sous traitement.

2) Nous insisterons peu également sur les problèmes diagnostiques posés par les condensations osseuses localisées :

- ostéite condensante iliaque, localisée au bassin

- ostéite ou ostéomyélite chronique, non symétrique

- scorbut infantile avec ses hématomes sous périostées.

3) Plus particuliers sont les cas de :

- la melorhéostose de Leri, réalisant une hyperostose très compacte, à distribution métamérique.

- l'hypervitaminose A donnant une densification sous-périostée importante, symétrique, atteignant le plus fréquemment le cubitus, mais également la clavicule, le tibia, le fémur. Elle régresse toujours après l'arrêt du traitement.

- le syndrome de Caffey et Silverman (1945) ou hyperostose corticale infantile, caractérisée par une atteinte des diaphyses des os longs. Elle s'accompagne de signes inflamma-

toires (fièvre, élévation de la vitesse de sédimentation, gonflement des parties molles).

L'atteinte peut être uni- ou bilatérale, mais les épiphyses et les métaphyses ne sont jamais touchées. Son étiologie est inconnue.

- la maladie de Cammuratti-Engelmann ou osteosclérose diffuse congénitale, exceptionnelle, peut poser des problèmes diagnostiques délicats. Les meilleurs critères sont la déformation en fuseau de la diaphyse, l'absence de tout syndrome clinique et biologique.

- enfin, la condensation osseuse généralisée primitive congénitale ou ostéopoeçille, décrite par Albers-Schönberg en 1915. Elle réalise des atteintes bilatérales symétriques, soit à type de mouchetures, groupées en foyer, soit à type de striations longitudinales. Les os longs sont atteints surtout au niveau des épiphyses, puis, les ceintures scapulaires, pelvienne et, à titre exceptionnel, le crâne et les vertèbres.

4) Nous envisagerons maintenant rapidement les diagnostics que peuvent poser les striations osseuses :

- en dehors des "lignes de croissance" qui peuvent se voir sur des os par ailleurs normaux (Schinz), les bandes transversales peuvent se voir également dans le scorbut, le rachitisme, le myxoedème, la syphilis congénitale, mais surtout dans certaines intoxications (en cas d'administration discontinue donnant des stries étagées). Nous citerons plus particulièrement le plomb, le phosphore, le strontium ; le bismuth administré pendant la grossesse chez les femmes syphilitiques étant à l'origine de stries osseuses transversales chez l'enfant.

L'intoxication au fluor enfin, nous amène à discuter les problèmes posés par les...

5) Ostéoses condensantes secondaires de
l'adulte :

- l'intoxication fluorée, qu'il s'agisse d'une fluorose hydrotellurique par le fluorure de calcium (à l'origine du Darmous marocain), ou d'une fluorose accidentelle (industrie de la cryolite, des verres et des émaux, des superphosphates, du béryllium), entraîne une condensation osseuse diffuse et symétrique. Cependant, il n'y a pas d'atteinte hématologique ou nerveuse et l'affection cède à l'arrêt de l'intoxication.

- nous citerons pour mémoire les condensations osseuses des cancers secondaires des os.

- pour discuter surtout des ostéoscléroses d'origine sanguine :

- . maladie de Vaquez,
- . leucose myéloïde,
- . surtout érythroblastose chronique de l'adulte, secondaire et surtout primitive, pour lesquelles se pose souvent un problème nosologique difficile : on peut en effet se demander s'il s'agit d'une affection sanguine essentielle ou au contraire d'une forme clinique de maladie d'Albers-Schönberg de révélation tardive.

TRAITEMENT

-:-

Malgré l'absence de notions exactes sur l'étiologie et la pathogénie de cette affection de pronostic redoutable que constitue l'ostéopétrose essentielle dans sa forme maligne, de très nombreuses tentatives thérapeutiques doivent être notées :

1) Certains de ces traitements ont pour dessein d'agir sur le trouble osseux en mobilisant le calcium :

- la vitamine A à forte dose (Cohen) n'a pas donné de résultats très encourageants, de même que la corticotrophine hypophysaire.

- les traitements par le chlorure d'ammonium sont également restés sans résultats.

- les tentatives de mobilisation du calcium par AT_{10} et parathormone ont été reprises récemment : Fontan et Prévost ont utilisé la parathormone chez un enfant de trois mois, porteur d'une ostéopétrose essentielle maligne. Le décès de l'enfant au huitième jour ne permet aucune conclusion.

- la parathyroïdectomie a parfois été réalisée (Trifaud) : elle ne montre en règle ni adénome ni hyperplasie.

On peut donc considérer que tous les traitements à visée pathogénique ont, jusqu'ici, échoué.

2) Il faut donc se contenter en général de thérapeutiques à visée purement symptomatique.

- traitement des fractures par plâtres ou, dans certains cas, enclouage, voire greffe (Gérard Lefèbvre). Signalons à ce sujet que le greffon d'os sain mis en place ne montrait aucun signe de pétrification deux ans plus tard, ce qui semble une preuve supplémentaire de la nature dysgénétique de l'affection.

- essais de traitement neurochirurgical pour prévenir l'atrophie optique (Clovis Vincent)

- traitement de l'anémie surtout, qui reste la plus grande cause de décès au cours de la maladie : il repose essentiellement sur :

. la thérapeutique martiale sous toutes ses formes,

. les transfusions, mais en discutant sérieusement ses indications : il semble nécessaire en effet de les limiter au maximum, car chaque transfusion provoque une inhibition de l'érythropoïèse spontanée et entraîne ainsi dans un véritable cercle vicieux ; ceci d'autant plus que les enfants atteints d'ostéopétrose supportent assez facilement une valeur globulaire très basse.

Nous insisterons plus particulièrement sur le problème de la splénectomie, déjà évoqué au cours de cette étude.

La première tentative fut pratiquée en 1931 par Frank chez un enfant de trois mois et n'eut guère de résultat.

Gérard Lefèbvre en 1952 obtient un résultat favorable chez une enfant de 11 mois.

Enfin, en 1959, l'école suédoise reprend cette tentative sur quatre enfants atteints d'ostéopétrose : deux résultats semblent favorables (chute des réticulocytes, augmentation de l'hémoglobine, restauration partielle de l'anémie, retour à la normale du nombre des plaquettes) et semblent se maintenir jus-

qu'à maintenant. Un cas eut un effet immédiat favorable, mais se détériorant progressivement, aboutit au bout de huit mois à un tableau hématologique identique à celui qui précédait l'intervention. Enfin dans 1 cas l'intervention n'eut pas de résultat en dehors de la restauration du taux des plaquettes. Au total, deux bons résultats, un résultat transitoire et un échec, à l'actif de cette thérapeutique dont nous allons étudier les inconvénients, puis les indications éventuelles. Mais il faut cependant signaler déjà que dans les quatre cas, le taux de plaquettes et surtout la durée de vie des hématies sont redevenus normaux.

Les inconvénients sont nombreux :

- la splénectomie fait disparaître une partie importante du tissu hématopoïétique de compensation,

- elle est pratiquée sur un terrain fragile et les enfants atteints d'ostéopétrose présentent une très mauvaise résistance aux infections qui suivent très fréquemment l'intervention (Smith, Erlandson, Schulman et Stern).

- enfin et surtout, ses résultats sont inconstants et ceci pour des raisons encore mal connues ; on invoque :

- . la fréquence des rates accessoires,
- . la possibilité d'une activité hémolytique importante d'un autre territoire du système réticulo-endothélial.

On doit donc penser que la splénectomie ne doit pas être utilisée dans tous les cas d'ostéopétrose avec anémie, mais réservée à quelques enfants présentant une anémie sévère accompagnée de signes d'hémolyse, d'une thrombocytopénie importante. Et même dans ces cas il semble qu'il serait utile d'utiliser le Fer et le Chrome radioactifs, pour sélectionner les indications opératoires.

En conclusion, la splénectomie semble amener des possibilités thérapeutiques incontestables, mais ses indications devront être réservées à un petit nombre de cas précis.

CONCLUSIONS

-:-

A propos de cette nouvelle observation d'ostéopétrose maligne du nourrisson, nous nous sommes efforcé de préciser les caractères bien particuliers de cette affection.

Au point de vue clinique, le diagnostic peut-être évoqué devant l'association de plusieurs signes :

- fractures spontanées,
- anémie avec pâleur, splénomégalie, hépatomégalie, parfois adénomégalies,
- signes neurologiques au premier rang desquels il faut ranger l'atrophie optique,
- troubles du développement pratiquement constants.

Mais il faut savoir que le diagnostic ne peut-être affirmé que par :

l'examen radiologique : à côté des signes classiques de l'affection, il nous semble logique de ranger les images claires périosteuses, d'origine périostée, qui nous paraissent très fréquentes chez le nourrisson.

La pathogénie de l'affection reste encore très obscure, mais les travaux récents ont contribué à éclaircir un certain nombre de points, et, en particulier, l'origine de l'anémie qui doit être considérée comme de nature hémolytique.

Au point de vue étiologique : tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître une origine héréditaire et familiale à la maladie

d'Albers-Schönberg. La classification de Schinz en quatre types génétiques, semble en grande partie confirmée par l'expérience clinique.

Enfin, il faut rappeler l'importance des travaux récents qui permettent d'envisager un traitement de l'anémie dans les formes malignes. La splénectomie semble en effet se justifier dans un certain nombre de cas où elle peut amener une rémission dont seule l'évolution pourra juger la qualité.

-:-

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
signé : J. BERNARD	signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

W. BECKER

La maladie familiale de l'ostéopétrose
d'Albers-Schönberg avec une spondylo-
lyse congénitale de la cinquième ver-
tèbre lombaire.

Fortschritte a.d.Geb der Röntgenst.
1956 85 N°I

G.E. BOER

Un cas de maladie d'Albers-Schönberg
associée à un hypertélorisme de Greig
Minerva Pediatrica 8 décembre 1958
IO N°49 I447-I484

J. BODART

La maladie d'Albers-Schönberg.
Présentation de deux nouveaux cas.
Journal Belge de Radiologie
1958 4I N°6 645-680

M. J. BONDUELLE

L'ostéopétrose. Maladie d'Albers-
Schönberg
Thèse de Paris, 1944

J. CAFFEY

Pediatric X ray diagnosis
3ème édition 1955 797-798.

E. CADENAT et G. HEMOUS

Maladie d'Albers-Schönberg révélée
par une ostéite mandibulaire prolongée.
Presse Méd. 25 juin 1958
66 N°50 II55-II57

J. CATHALA, R. LAPLANE et CASTAIGNE
Un cas d'ostéopétrose (maladie des os
de marbre).
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris 1943
N°17 18 19 208-210

C. CERCIELLO, E. CLAVENZANI, et A. FUSCO
La maladie d'Albers-Schönberg.
Policlinico (sez. prat.) 10 juin 1957
64 N°23 855-862 7 fig.

R. CLEMENT, A. COMBES-HAMELLE, C. RICHIR,
M. DESIGNOLLE, J. POUJOL, et J. FLIEDER
1) Ostéopétrose généralisée du nour-
risson avec adénomégalie de type
Hodgkinien.
Arch. Franç. Péd. 1957
14 N°2 201-207

2) Ostéopétrose généralisée du nour-
risson (maladie d'Albers-Schönberg)
avec adénomégalie de type Hodgkinien
Presse Méd. 20 mars 1957
65 N°23 513-516

J. COHEN
L'ostéopétrose ; relation de cas ;
observations autopsiques et interpré-
tation pathologique : échec du trai-
tement par la vitamine A
J. Bone Joint Surg. Octobre 1951
33-A N°4 923-938

DAGENAIS PERUSSE, E. BARIL, A. CHAYEGAN et
C.M. SOURDAIS
La maladie d'Albers-Schönberg.
Anémie ostéo-sclérotique. Maladie des
os marmoréens.
Union médicale du Canada.
Août 1959 88 N°8 951-955

E. DECHAUME, A. LEMAIRE, E. HOUSSET,
C. DESCROZAILLES et P. SEE
Un cas d'ostéopétrose. Maladie d'Albers-

Schönberg.

Presse Médicale 24 novembre 1954

62 N°78 1635-1636

P. DENYS et M. de THIBAUT

Ostéopétrose atypique.

Archives Françaises de Pédiatrie

1955 12 N°6 561-572

DUPONT

L'ostéopétrose ou maladie des os
marmoréens.

Thèse, Lyon 1930

H. ENELL et M. PEHRSON

Etudes sur l'ostéopétrose. I.

Relation de trois cas.

Considérations génétiques.

Acta Paediatrica, mai 1958 47

N°3 279-287

S. ENGFELDT, A. ENGSTROM et R. ZETTERSTROM

Etudes biophysiques sur le tissu
osseux. L'ostéopétrose (maladie des
os de marbre).

Acta Paediatrica mars 1954

43 N°2 152-162

S. ENGFELDT, P. KARLBERG et R. ZETTERSTROM

Studies on the skeletal changes and
on the etiology of the anemia in
osteopetrosis.

Acta Path. Microbiol. Scandina.

36 10 1955

J. FLIEDER

L'ostéopétrose du nourrisson

Thèse, Paris 1955 N°691

FONTAN, VERGER, PERY LAGARDE et PREVOST

Un cas de maladie d'Albers-Schönberg
ou ostéopétrose essentielle.

Archives Françaises de Pédiatrie
1957 14 N°5 543-544

GERARD-LEFEBVRE et coll.

Essai de greffe osseuse suivie de
splénectomie chez un nourrisson at-
teint de maladie d'Albers-Schönberg
à forme maligne précoce.

Archives Françaises de Pédiatrie
1952 9 N°5 538-545

L. GIACCAI, M. SALAAM et H. ZELLWEGER

Dysostose cléido-cranienne avec
ostéopétrose.

Acta-radiol. mai 1954

41 N°5 417-424

A. GUICHARD, et P. CORTET

Ostéopathie mamoréenne essentielle
de l'adulte.

Lyon Médical

27 juillet 1947 N°30 497-503

M. JEUNE et C. BERAUD

Ostéopétrose myxoedémateuse.

Archives Françaises de Pédiatrie

1955 12 N°4 368-382

J. KIRSCH

Les éléments radiologiques de la ma-
ladie d'Albers-Schönberg.

Journal de Radiologie et Electrologie

1952 33 N°5.6 228-231

E. KNEAL et R.L. SANTE

L'ostéopétrose (os de marbre) ; re-
lation d'un cas. Remarques sur les
observations radiologiques et patho-
logiques précoces.

American Journal Dis. Child.

Mai 1951 31 N°5 693-707

LAPEYRE, ROUX, BENALIOUA

Un cas de maladie d'Albers-Schönberg
Journal de Radiologie et Electrologie
Juillet-Août 1956 37 N°7.8 698-699

F. LAYANI et Y. CHAOUAT

Os de verre, os de marbre.
Encycl. méd. chir.
Os et articulations I4024 C IO (II-I956)

J. MACHACEK

A propos de l'ostéopétrose (maladie
d'Albers-Schönberg)
Zeitschrift für orthopädie und ihre
grenzgebiete 1959 92 N°2 255-275

J. MICHAIL, J. MATSOUKAS, S. THEODOROU
et C. HOULIARAS

L'ostéopétrose (maladie d'Albers-
Schönberg)
Praxis 31 janvier 1957 46 N°5
I04-I09

Y. NAJEAN et M. BOIRON

Renseignements fournis par les tech-
niques actuelles d'exploration iso-
topiques au cours des anémies.
Revue du Praticien 11 mai 1959
I56I-I567

A. NANCY

De l'ostéopétrose ou maladie d'Albers-
Schönberg.
Thèse, Bordeaux 27 mars 1942 N°I9

P. PIEROTTI et R. VIGNOLINI

La maladie d'Albers-Schönberg.
Minerva Med, 31 octobre 1958 49
N°87 4046-4060

PINES et LEDERER

Osteopetrosis. Albers-Schönberg disease
(marble bone). Report of a case and

morphologic study
American Journal of Pathology
23 755 1957

M. PUAUX

Contribution à l'étude des manifesta-
tions maxillo-dentaires de l'ostéo-
pétrose génotypique ou maladie
d'Albers-Schönberg.
Thèse Paris 1955 N°715

P. RAVAUULT, G. VIGNON et B. SCHOTT

Nouvelle observation de maladie
d'Albers-Schönberg (ostéo-mammosse
diffuse).
Lyon Médical 10 août 1947
178 N°32 524-526

C. SARROUX, F. GILLOT, L. SENDRA, G. LEGEAIS
et FAROUZ S.

Deux cas d'ostéopétrose essentielle
dans une même fratrie.
Presse Médicale 23 octobre 1957
65 N°76 1692-1694

SCHINZ, BAEMSCH, FRIEDL, UELINGEN

Traité de radio-diagnostic.
Edition française.

S. SJOLIN

Etudes sur l'ostéopétrose II
Recherches sur la nature de l'anémie
Acta Paediatrica Novembre 1959
48 N°6 529-544

Mlle J. STUDER

L'ostéopétrose essentielle ou maladie
d'Albers-Schönberg.
Thèse, Lyon 5 juin 1948 N°142

A. TRIFAUD, P. SEDAT et A. ESCARRAS

Maladie d'Albers-Schönberg.

Parathyroïdectomie quantitative.
Résultats éloignés.
Revue Chir. Orthop. Janvier-Mars 1954
40 N°I 113-114

R. ZETTERSTROM
Ostéopétrose (maladie des os de marbre)
Revue clinique et pathologique
Bibl. Paed. (suppl. Ann. Paed.)
1958 N°66 488-508

